

Pr Elisabeth BOUVET

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales à
l'Hôpital Bichat

Présidente du Groupe d'Etude sur les Risques
d'Exposition des Soignants

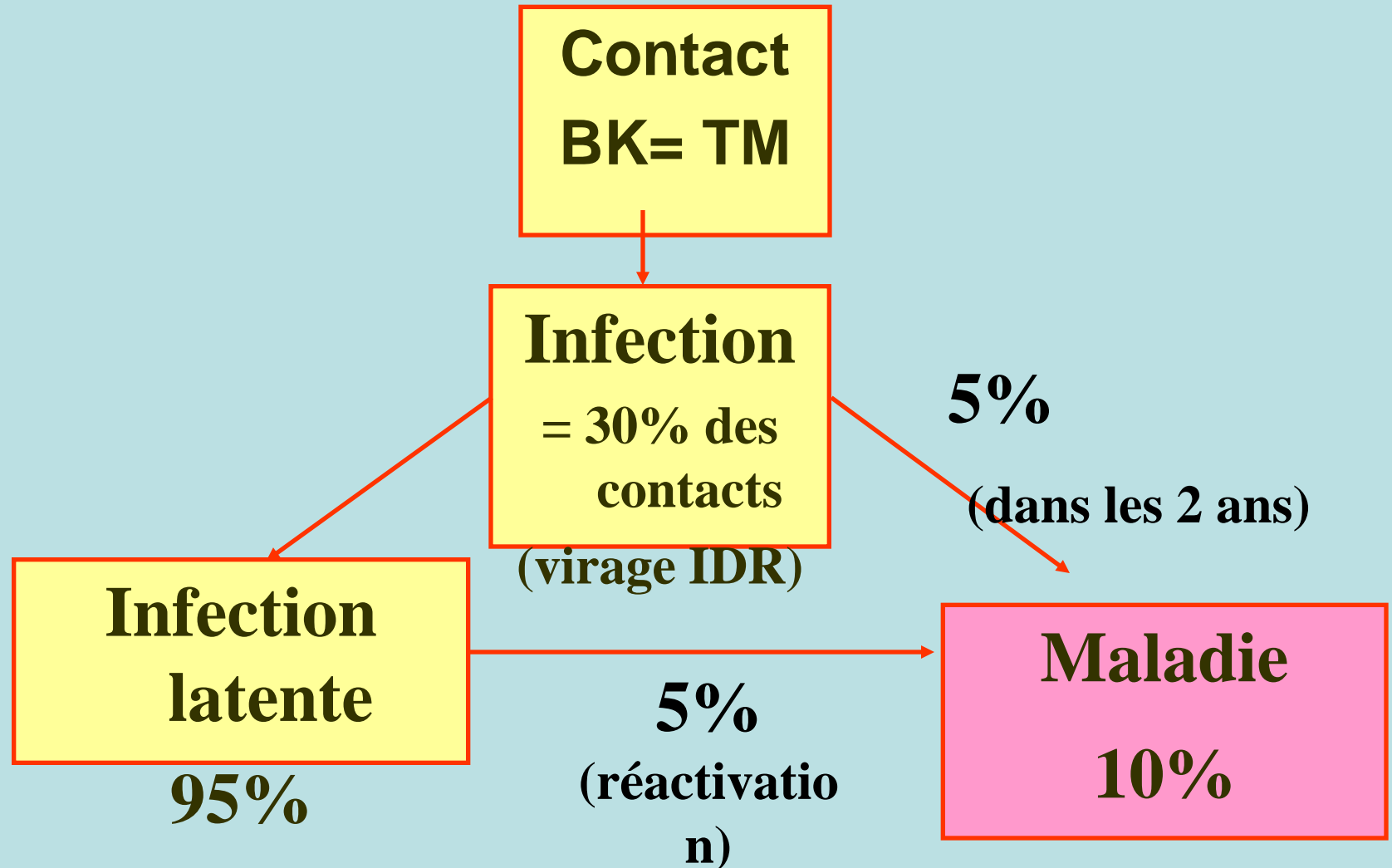
Paris

Epidemiologie de la tuberculose en France

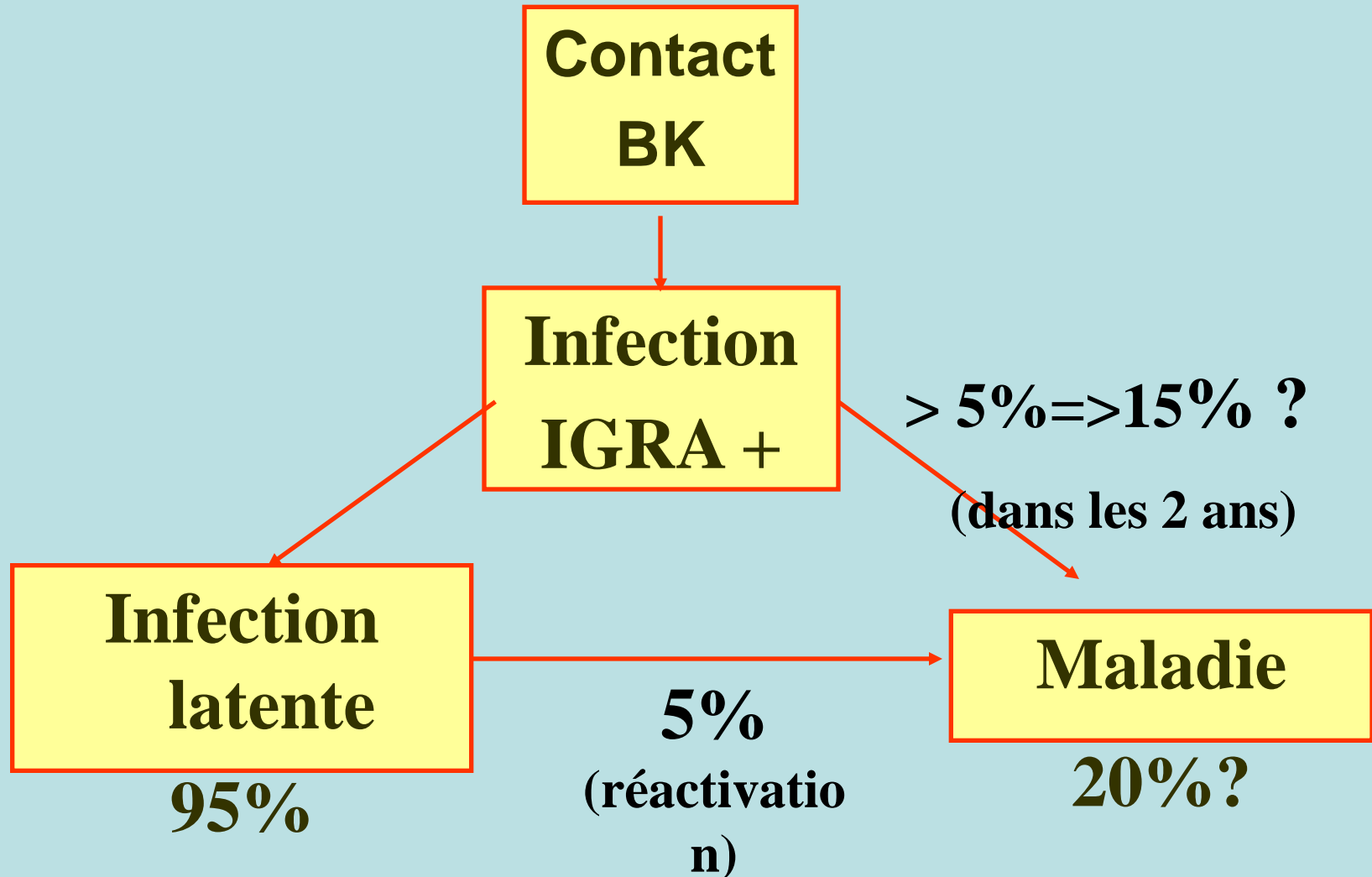
Pourquoi dépister ?

Qui dépister

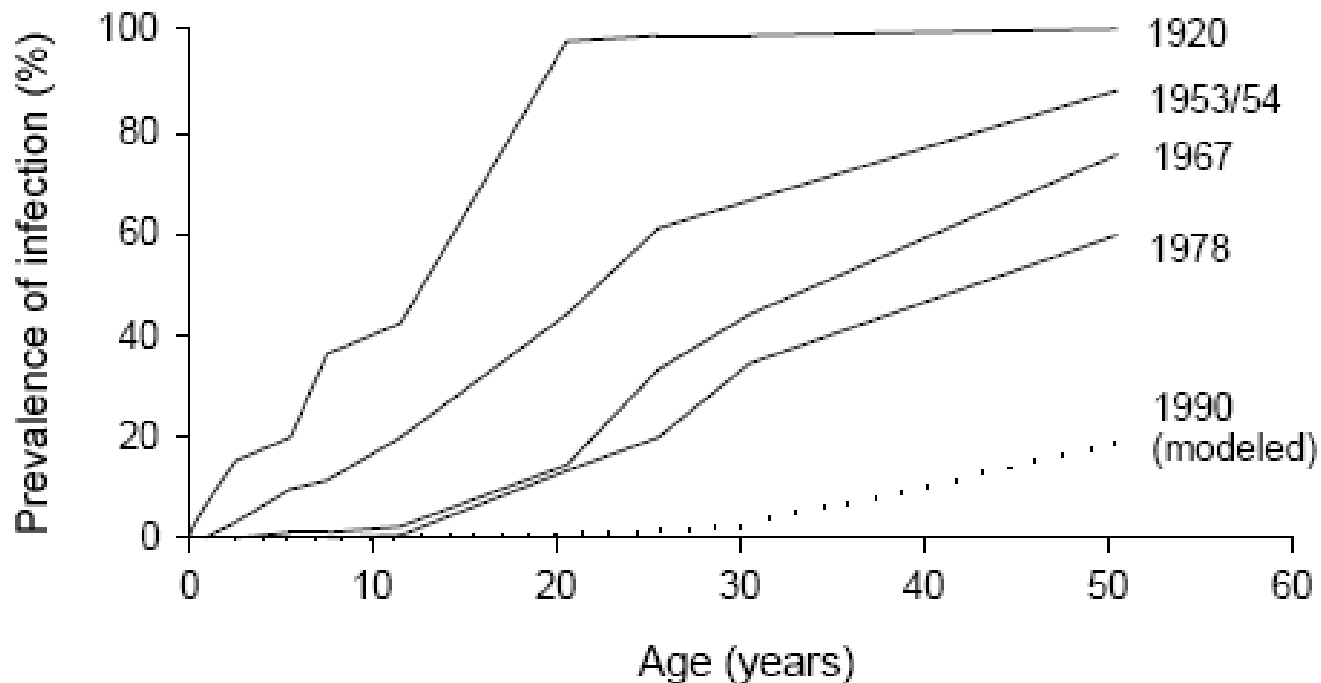
Tuberculose infection et tuberculose-maladie



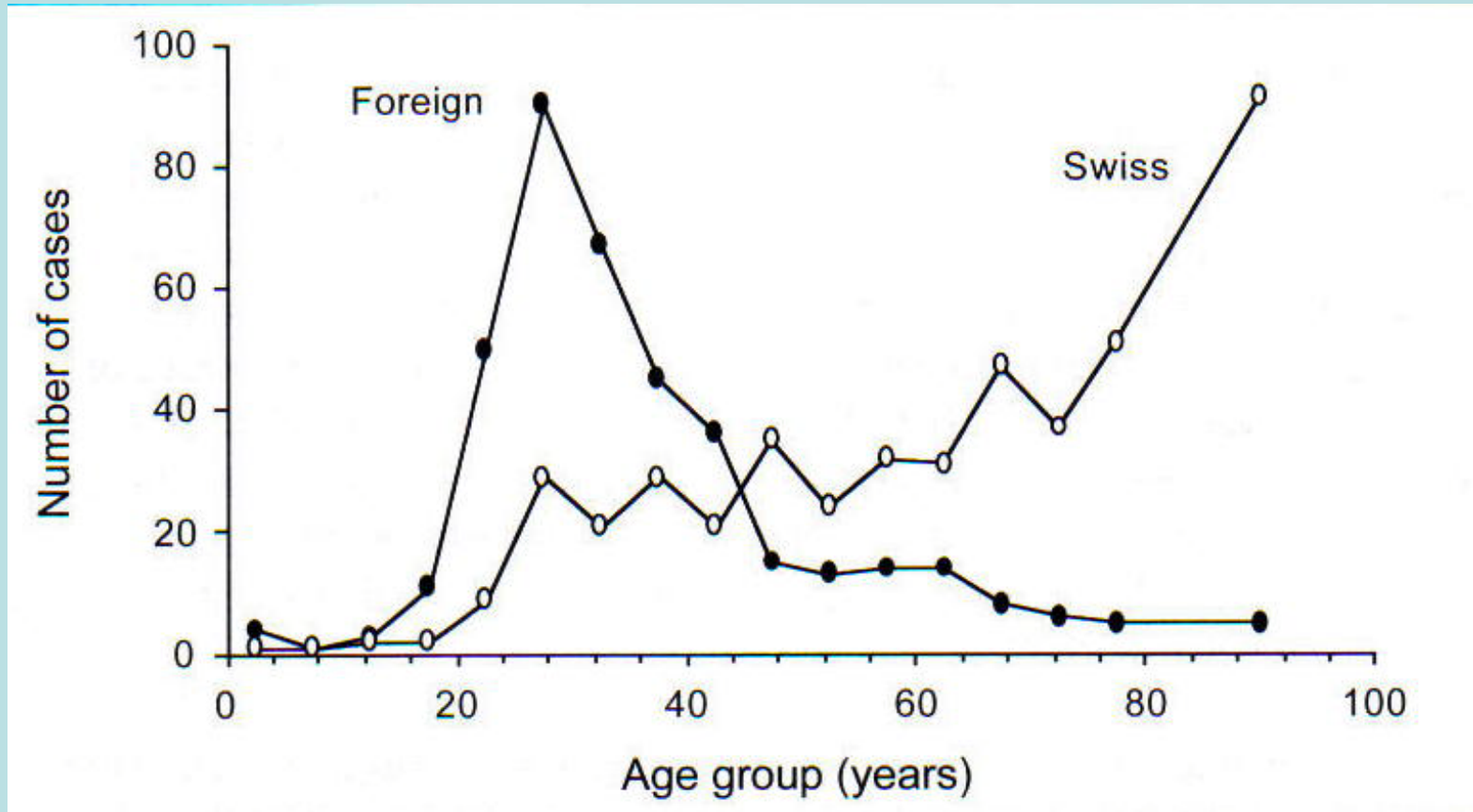
Tuberculose infection et tuberculose-maladie



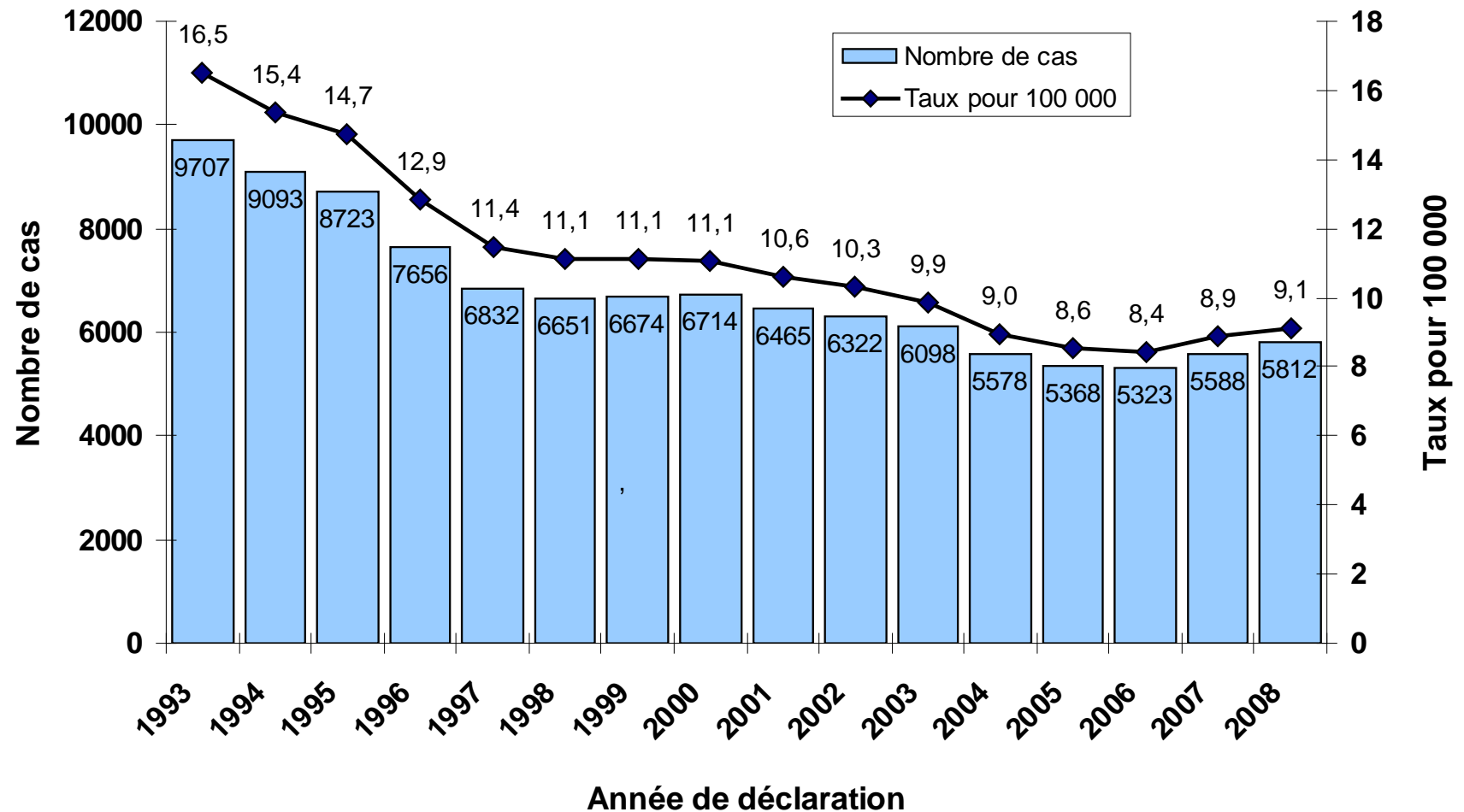
Prévalence de l'infection tuberculeuse par âge en Suisse, 1920–1990



Cas de tuberculose rapportés en Suisse par âge, 1990



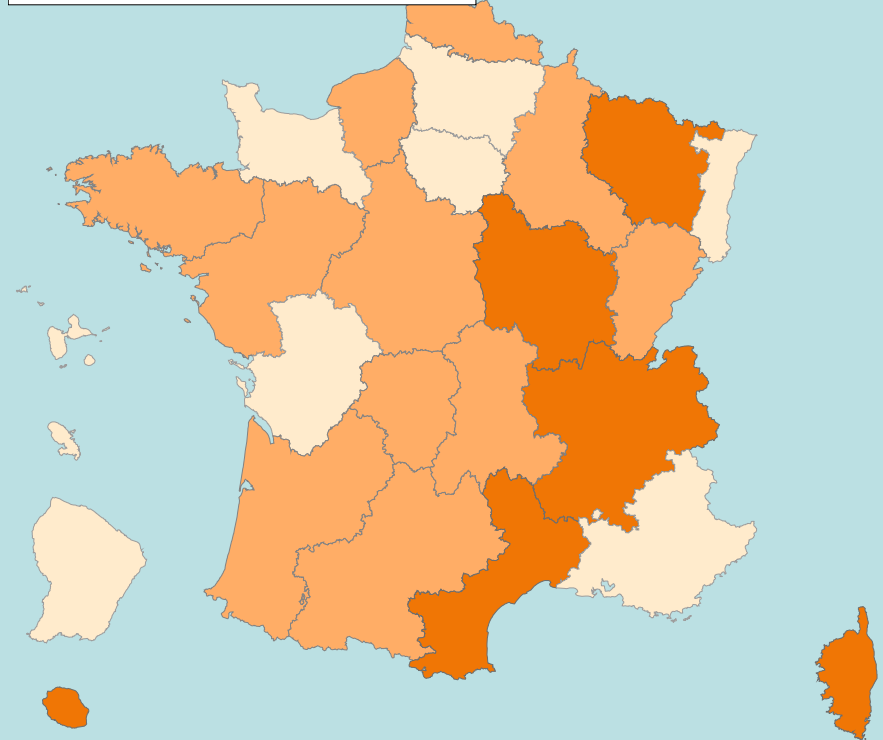
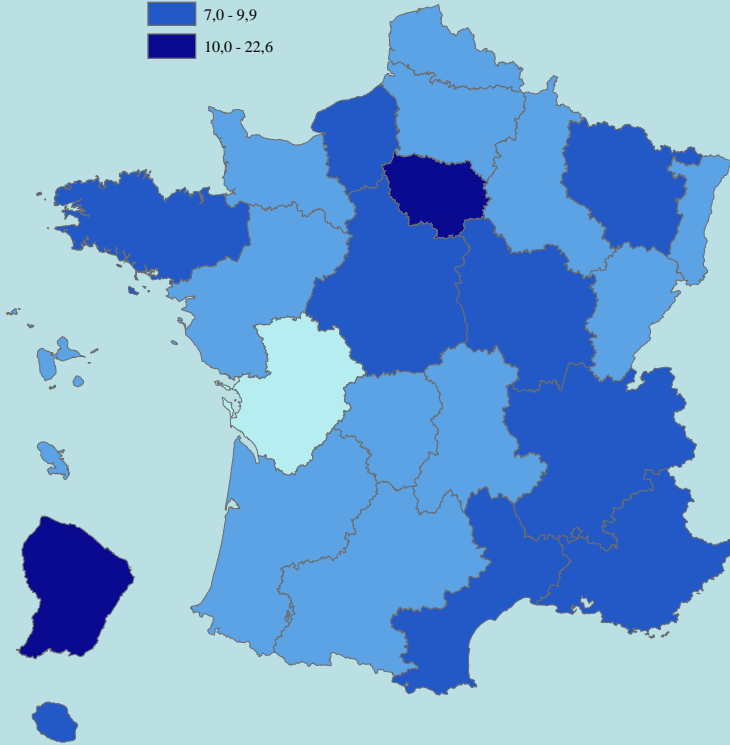
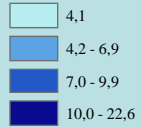
Nombre de cas de tuberculose déclarés et taux de déclaration (*pour 100 000*) France entière, 1993-2008 (*données provisoires*)



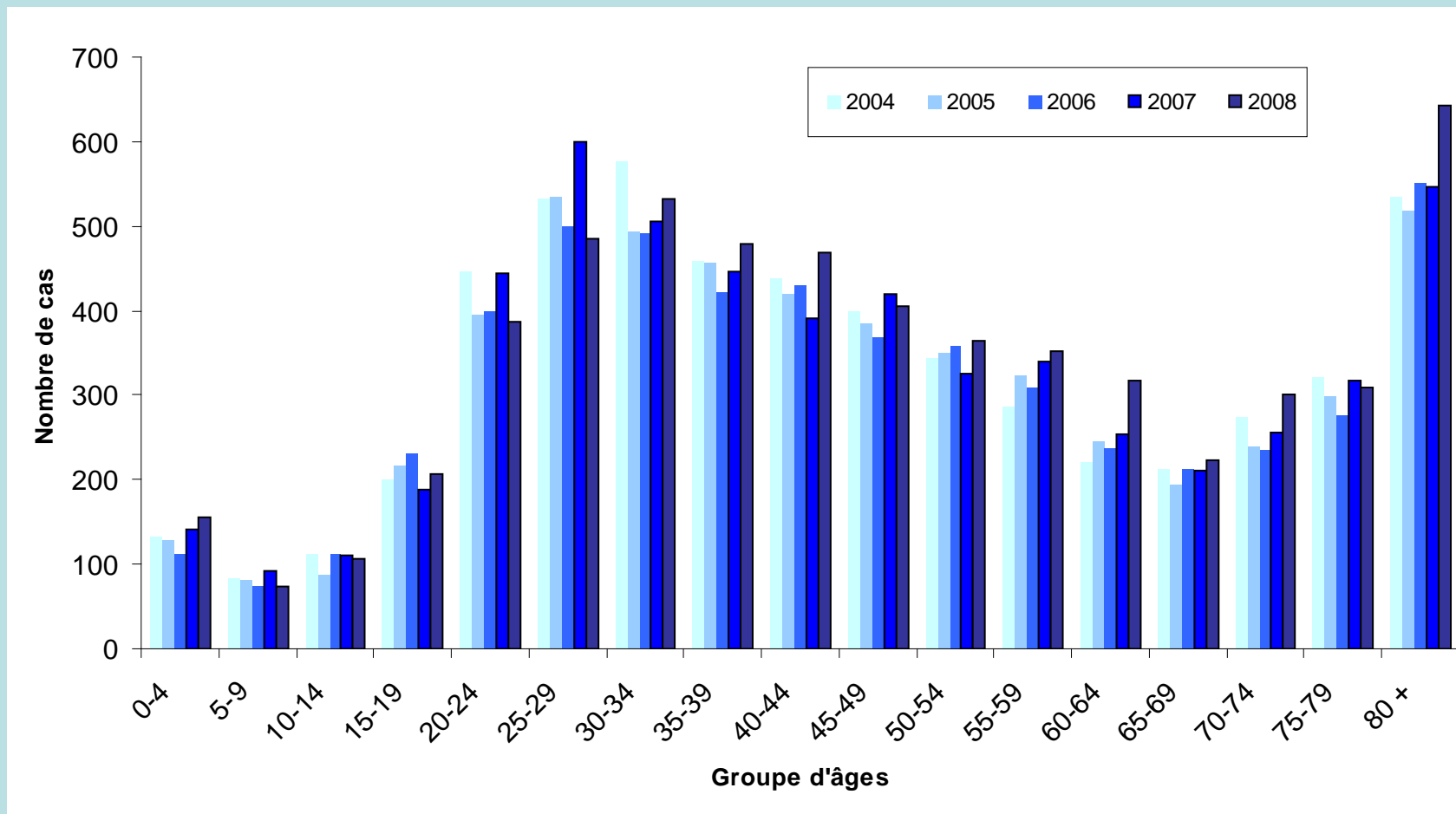
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Taux de déclaration 2008 (pour 100 000) et taux annuel moyen d'évolution 2004-2008, France entière, (données provisoires)

Taux de déclaration 2008 (pour 100 000)



Nombre de cas déclarés de tuberculose par groupe d'âges, France entière, 2004-2008 (données provisoires)



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Programme national de lutte contre la tuberculose en France : suivi des actions visant à réduire l'incidence de la tuberculose (2007-2009)

- **Prise en charge précoce et efficace de la tuberculose maladie => diminuer le nombre de cas secondaire**
- **Dépistage de infections latentes et prise en charge médicale des infections à risque d'évolution vers la tuberculose maladie => diminuer les évolutions précoces et les réactivations**

Réduire l'incidence de la tuberculose

- 1) Intervenir sur les cas de tuberculose maladie (TM) contagieuse** ou qui peuvent le devenir : empêcher les cas secondaires => prise en charge des cas de maladies (diagnostic et traitement : l'idéal serait de diagnostiquer et traiter avant qu'une transmission ait pu se produire)
- 2) Agir sur le réservoir** que représentent les infections latentes => éviter l'évolution vers la TM

Contrôle de la tuberculose

= programme national en France

- **Traitement antibiotique**

France = 1,2, et 3

USA = 1 à 4

- 1 tuberculose pulmonaire contagieuse (quadrithérapie)
- 2 tuberculose maladie (quadrithérapie)
- 3 tuberculose infection récente et chez les sujets à risque
- 4 tuberculose infection latente (mono ou bith)

- **Et**

- Limiter la transmission = isolement des malades et traitement
- Protéger les sujets exposés (vaccination des enfants)

Quelle est la taille du réservoir ?

Populations à risque en France

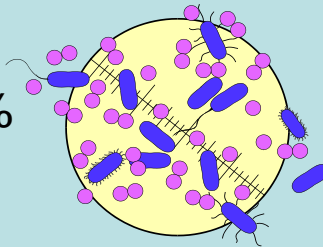
| | Migrants | SDF Grande précarité | Patients VIH | Sujets contact d'un cas |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------|--|
| Taille de la population | ≈ 4,9 Millions (200 000 nouveaux migrants/an | ≈ 100 000 | ≈ 150 000 | 20 000/an à 25 000 |
| Facteur de risque relatif de TM / population générale | X 8 | X 50 | X 35-162 | X 100 |
| % par rapport à l'ensemble des TM nationales | 45-50 % | 5-10 % | 6-8 % | 3-5 % |

Infection tuberculeuse latente

Facteurs de risque de progression vers la maladie

- Facteurs liés à l'âge :

- enfant < 1 an : 43 %
- enfant 1-5 ans : 24 %
- adulte : 5 à 15 %



Starcke et al, J Pediatr 1992

- Facteurs liés à la durée :

- 1472 virages/11639 suivis :
 - maladie dans l'année : 12,9 cas/1000 prs/an
 - maladie après 1 an : 1,6 cas/1000 prs/an

Sutherland et al, conférence de la Hague 1968

- Facteurs génétiques ?

| Terrain | RR |
|--------------|-----------|
| VIH | 35 à 162 |
| Toxicomanie | 10 |
| Silicose | 30 |
| Diabète | 2 à 4,1 |
| Ins rénale | 10 à 25,3 |
| Gastrectomie | 27 à 63 |
| Greffe rein | 37 |
| Greffe cœur | 20 à 74 |
| Cancer ORL | 16 |

ATS, Am J Respir Crit Care, 2000

Il faut dépister l'infection latente

- Infection latente récente (moins de 2 ans)
- Infection latente à risque d'évolution

Populations à risque =
immunodéprimés
personnels de santé

Elisabeth BOUVET

Dominique ABITEBOUL

Populations à risque ?

2 types de risque

- **1** risque d'exposition au bacille tuberculeux = professionnels de santé
- **2** risque de réactivation d'une infection tuberculeuse = immunodéprimés (VIH, anti TNF alpha, greffés , traitements immunosuppresseurs ...)

IMMUNODEPRIMES

=

patients traités par anti TNF alpha

TB / anti TNF - Epidémiologie

| Incidence TB / 100 000 | USA <i>Wolfe 2004</i> | Espagne <i>Gomez-Reino 2003</i> | Suède <i>Askling 2005 Hospitalisaθ</i> | Corée <i>Séong 2007</i> | GB <i>Dixon 2006</i> |
|--|--------------------------------------|--|---|--|-------------------------------------|
| Dans la population générale | 6,2 | 25 | 4 -14 | 67 | |
| Dans la Poly arthrite Rhumatoïde (PR) | 6,2 RR:1 | 110 RR : 4,7 | RR: 2 | 600 RR: 8,7 | RR:1 |
| Dans la PR+ anti- TNF | 24,5 RR: 4 | 522 RR: 5 | 118 RR: 4 | 2300 RR: 4 | 130 RR:4 |

TB/ anti TNF - Recommandations

- Agences de veille sanitaire dont FDA, BIOBADASER et l'AFSSAPS (2005)
- Le risque de réactivation est très important : IL FAUT
 - Définir et dépister les sujets à risque
 - Prophylaxie des TB latentes
 - Traitement des TB patentes

Recommandations avant A-TNF (2)

M Pai, Symposium Dubrovnick Juin 2009

| 3 types d'approche | 17 Pays | |
|---|---|---|
| Les IGRAs doivent remplacer l'IDR (IGRA seul) | -Allemagne -Suisse -Pologne -Danemark | Pour les A- TNF seulement - Italie - Pays Bas - Japon |
| IDR ou IGRA peuvent être utilisés | -USA, France, Australie -Japon (IGRA en 1 ^{ère} ligne sauf enfants < 5) -Danemark (enfants contacts) | |
| Deux étapes: -IDR en 1 ^{er} puis -IGRA si IDR douteuse ↑ spécificité et/ou la sensibilité | -Canada, UK, Italie, Espagne, Australie, République Tchèque, Norvège -Allemagne, Suisse, Pays Bas: contacts, immigrants -Corée (contacts) | |

Parfois les mêmes recommandent plusieurs approches en fonction des groupes à risque

TB / anti TNF

Impact des recommandations

| Incidence TB /100 000 | USA <i>Wolfe</i> 2004 | Espagne <i>Gomez-Reino</i> 2005 | Allemagne <i>Perez</i> 2004 | Japon <i>Togo</i> 2006 |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Dans la population générale | 6,2 | 25 | 17,5 | 25,8 |
| Dans la PR | 6,2 RR:1 | 110 RR : 4,7 | | |
| Dans la PR + A-TNF | 24,5 RR : 4 | 522 RR : 4,7x4 (20) | 130 RR: 9 | 500 |
| Dans la PR + A-TNF + Recommandations | 6,2 RR:1 | 117 RR : 4,7 | 15 RR~1 | 83 |
| Efficacité | Prouvée | Prouvée | Prouvée | +/- |

Études longitudinales prospectives

Evaluation de l'impact sur le devenir du malade de la décision de prophylaxie sur le seul IGRAs avant A-TNF

Deux études préliminaires *Pratt 2007 (GB), Laffitte 2009 (Suisse)*

- 148 rhumatismes inflammatoires
- 17 patients IGRAs négatifs (QT ou T-Spot négatifs), IDR+
 - Pas de prophylaxie
 - Aucune TB à 1 et 2 ans sous A-TNF
- IGRAs positifs
 - Prophylaxie
 - 1 TB après ttt: de novo?
- 9% indéterminés (*Pratt*) : décision non précisée !

(Etude STIC française / bras ETAT pour 400 candidats aux A-TNF)

IMMUNODEPRIMES = VIH

Programme de lutte contre la tuberculose en France

incidence de tuberculose malade
VIH contrôlé (HAART) / non VIH

Majorité des cas de tuberculose
Réactivation tuberculose latente

Interactions médicamenteuses
Entre IP et traitements curatifs

Recommandations
2003
CSHPF

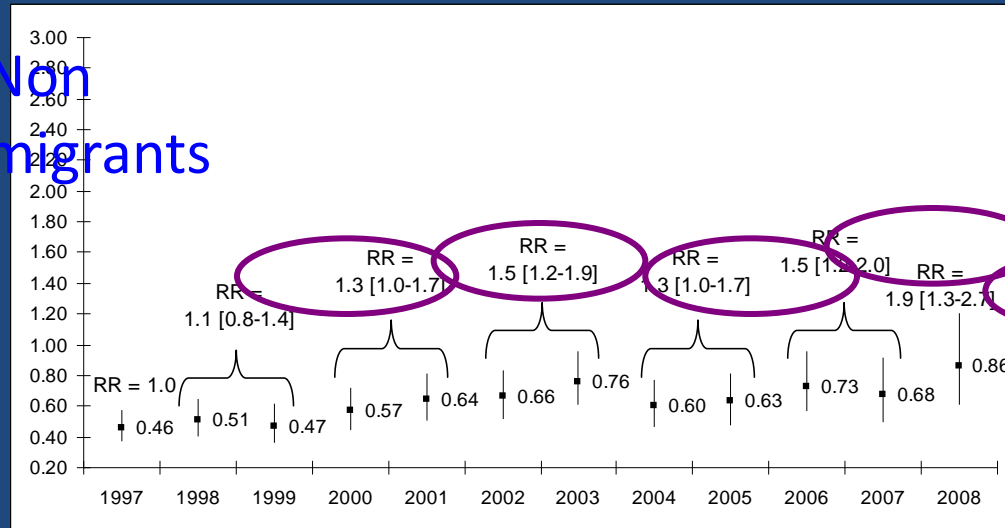
Traiter les TB infections latentes

Améliorer le diagnostic de TB latente
chez les patients infectés par le VIH

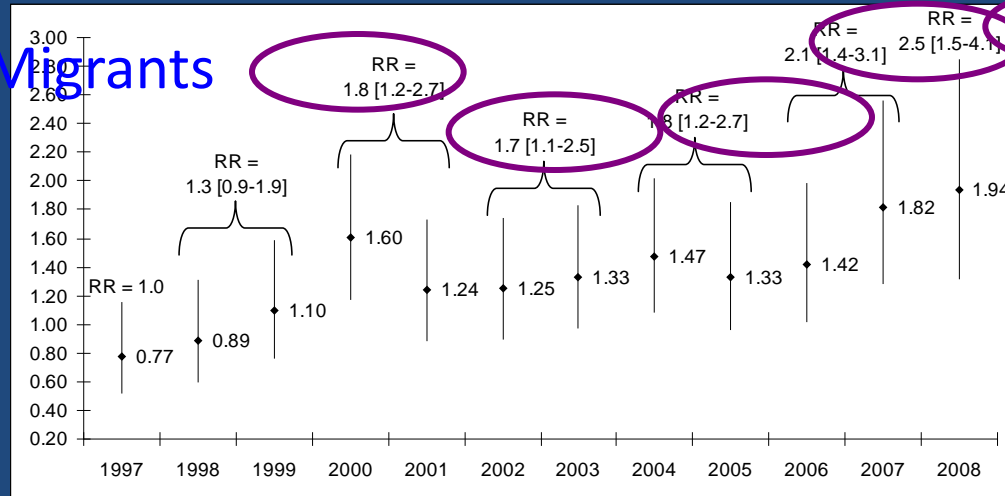
Augmentation de l'Incidence de la tuberculose chez les patients VIH + France

| | Taux d'incidence brut (/100 PA) |
|---------------------|---------------------------------|
| Global | 0,40 |
| Non migrants | 0,28 |
| Migrants | 1,03 |

Non migrants

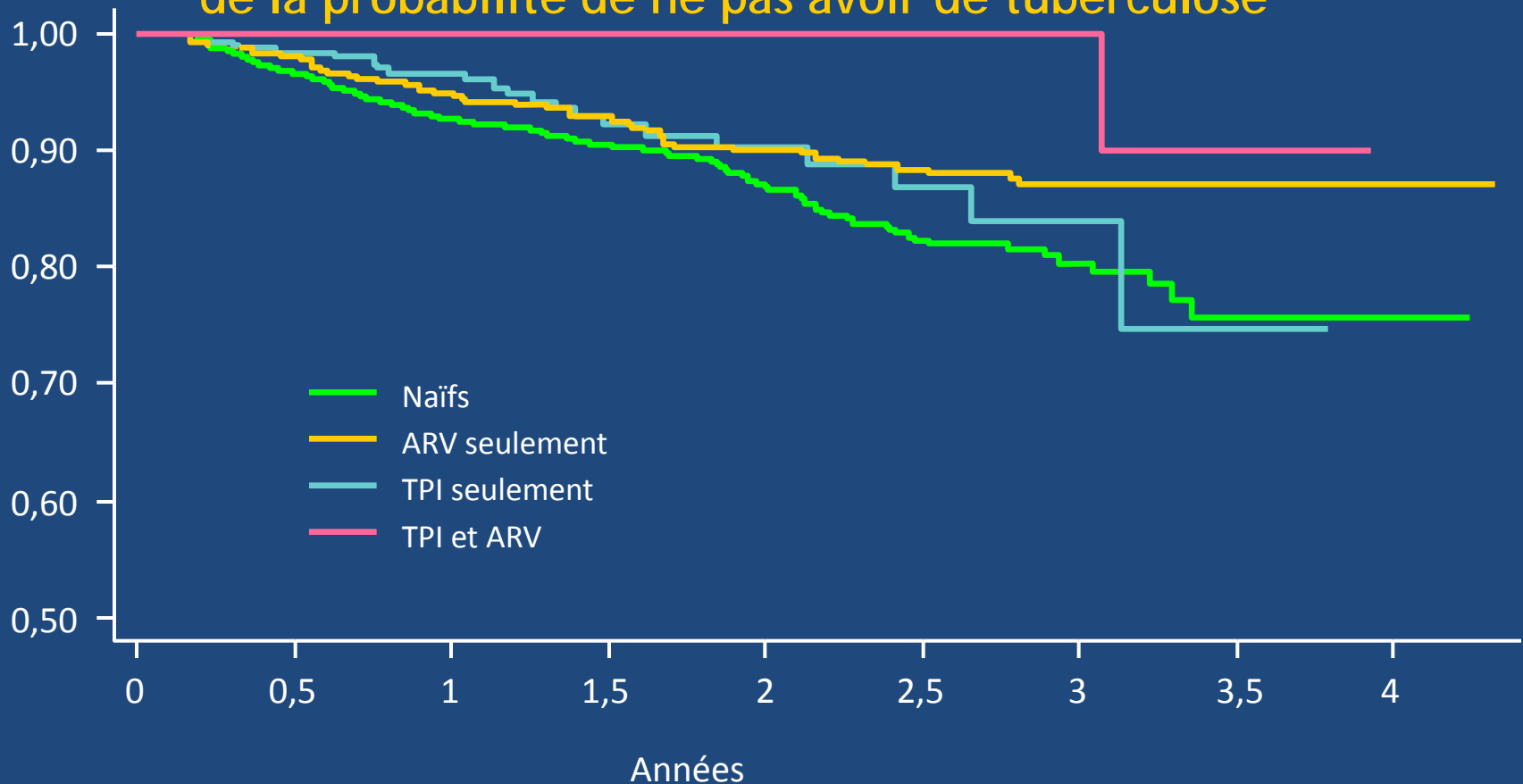


Migrants



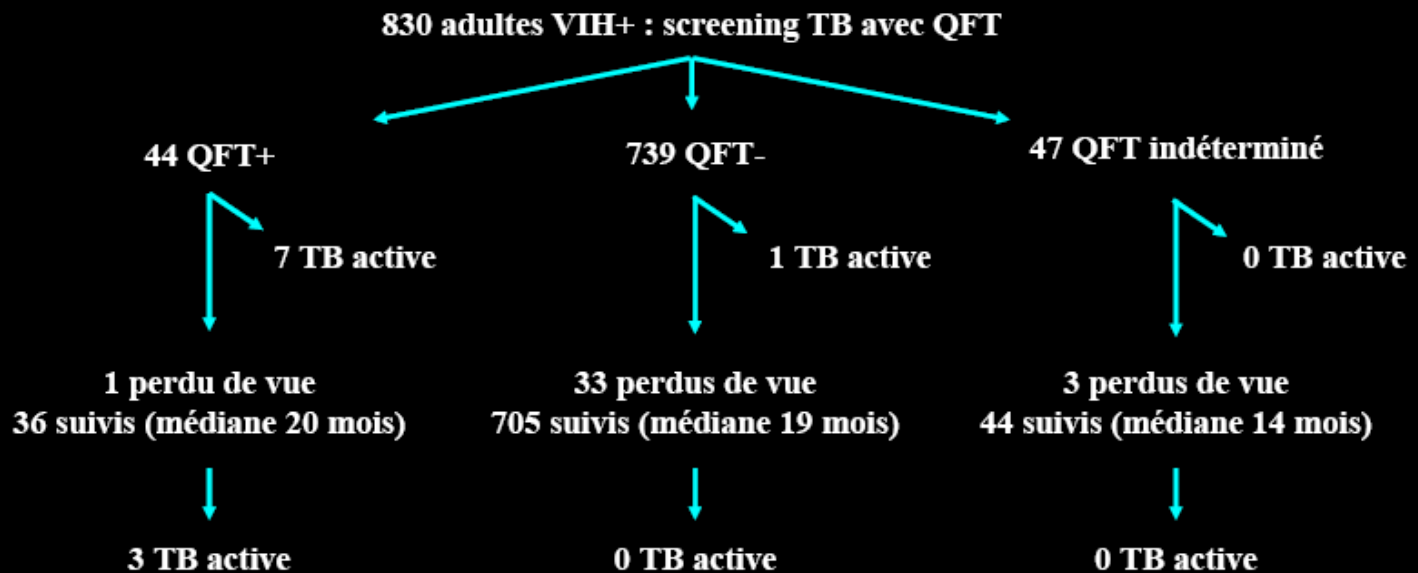
Prophylaxie de la tuberculose par isoniazide à l'ère des ARV

Estimations selon Kaplan-Meier
de la probabilité de ne pas avoir de tuberculose



Valeur prédictive des tests QF chez les patients VIH + ?

VALEUR PRONOSTIQUE DES TESTS INTERFERON γ



Infection latente et VIH

- Les tests IGRA ne renseignent pas sur le caractère récent ou ancien de l'infection.
- Ce qui importe dans le cas du patient VIH c'est de dépister l'infection latente
- Il n'est pas nécessaire de savoir si cette infection est récente
- Le risque de réactivation existe quelle que soit l'ancienneté .

Indication des tests IGRA dans l'infection VIH? (en cours de validation)

- Les tests IGRA devraient faire partie du bilan initial de découverte de séropositivité , en particulier chez les migrants
- UN test positif indique une infection et doit conduire à un traitement d'infection latente par Isoniazide au moins 6 mois
- Si le ou les test négatif => pas de traitement
- Pas d'intérêt pour le diagnostic de la tuberculose maladie en dehors de cas particuliers
- Répéter IGRA si groupe à risque d'exposition et CD4 très bas lors de la détermination initiale .

PERSONNELS DE SANTE

Pourquoi un monde particulier ?

- Risque de transmission particulier : soins = contacts étroits, manœuvres générant aérosols
 - Risque de tuberculose professionnelle pour les soignants
 - Risque de transmission nosocomiale aux patients
- Population vaccinée par le BCG
 - Souvent revaccinée : revaccination supprimée en 2004
 - Mais la primo-vaccination reste obligatoire
- Recommandations de surveillance particulière (*CSHPPF-2003*) ⇒ Optimiser le dépistage des infections tuberculeuses latentes et des tuberculoses maladie

Incidence des tuberculoses pulmonaires chez les soignants à l'AP-HP

- **2004**

- Paramédicaux : $9 / 53\,693^* = 16,7 / 100\,000$

- IDE : $5 / 18\,098^* = 27,6 / 100\,000$

- AS-AH : $2 / 18\,860^* = 10 / 100\,000$

- **2005**

- Paramédicaux : $8 / 53\,632^* = 14,9 / 100\,000$

- IDE : $6 / 18\,490^* = 32,4 / 100\,000$

- AS-AH : $1 / 18\,870^* = 5,3 / 100\,000$

** Effectifs en ETP : source = rapport d'activité AP-HP 2005*

Quelles recommandations de surveillance ?

- Examen de référence au moment de sa prise de poste avec IDR + radio pulmonaire
 - Fonction publique hospitalière : obligatoire AVANT l'embauche (*Article R 4626-23 du Code de Travail*)
 - Privé : uniquement recommandations du CSHP (2003)

Que recommander pour l'usage du QFN chez les personnels de santé ?

1. Utilisation en priorité dans l'enquête autour d'un cas

- QFN au moins aussi sensible que l'IDR (*Pollock N. Infect Control Hosp Epidemiol 2008, Lee Scand J Infect Dis 2007*)
- Intérêt accru dans une population vaccinée par le BCG où les variations de l'IDR sont souvent ininterprétables
- Diminution probable des perdus de vue
- Intérêt dans ces populations antérieurement exposées de disposer d'un QFN à T0 (si délai compatible)
- Suppression de la radiographie si QFN négatif à 3 mois

2. A l'embauche

Intérêt d'un QFN de référence en même temps que l'IDR

Que recommander pour l'usage du QFN chez les personnels de santé ?

3. En surveillance des services à risque

- Pourrait être proposé de réaliser un QFN tous les 18 mois à 2 ans
 - Radio uniquement si QFN + ou arguments cliniques
 - Suppression de la répétition des IDR